

Nota Técnica 67658

Data de conclusão: 11/03/2022 16:34:16

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Tupandi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 67658

CID: E75.4 - Lipofuscinose neuronal ceróide

Diagnóstico: Lipofuscinose neuronal ceróide, Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e exames complementares.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Canabidiol

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Canabidiol

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis os fármacos ácido valpróico/valproato de sódio, divalproato, nitrazepam, clobazam, clonazepam, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, gabapentina, vigabatrina, primidona, etossuximida. Há, ainda, possibilidade de cirurgia da epilepsia.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Canabidiol

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Canabidiol

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O canabidiol (CBD) é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis e atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida. Nos últimos anos, estudos in vitro e in vivo sugeriram efeito antiepiléptico do CBD, por mecanismos de ação ainda não bem esclarecidos, possivelmente não relacionados com a interação com receptores canabinoides. Até o momento, o FDA (Food and Drug Administration), órgão dos EUA responsável pelo registro de medicamentos, aprovou o uso do CBD apenas para o controle de crises epilépticas na síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia mioclônica da infância grave.

Acerca da utilização de CBD no manejo de epilepsia refratária em pacientes com diagnóstico de Síndrome de West, uma revisão sistemática estimou a eficácia e a segurança do CBD como tratamento adjuvante de pacientes com epilepsia através de busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials e US National Institutes of Health Clinical Trials Registry (4). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo ou uni-cegos, controlados por placebo, com o CBD (ou o placebo) como droga de adição a um esquema de fármacos antiepilépticos já em uso. O desfecho primário foi a redução percentual e a proporção de pacientes com 50% ou mais de redução da frequência mensal de qualquer tipo de crise. De um total de 164 estudos, apenas três apresentaram os critérios de inclusão e foram utilizados para a análise de eficácia e de segurança. A intervenção em todos esses estudos foi com uma formulação farmacêutica específica (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals) e todos os estudos apresentavam como critérios de inclusão ter o diagnóstico de síndrome de Dravet ou de Lennox-Gastaut. Para essas condições, o uso da formulação específica com canabidiol resultou em melhora do controle das crises: 37,2% apresentaram melhora de pelo menos 50% na frequência mensal de crises com o uso da intervenção, contra 21,2% no grupo placebo (razão de risco 1,76, intervalo de confiança de 95% entre 1,07 a 2,88 e $P=0,025$). Ou seja, a condição clínica atual da parte autora não foi avaliada.

Na ausência de diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet, tem-se evidências científicas limitadas. Nessa linha, estudo observacional (ou seja, de qualidade metodológica

inferior aos incluídos na revisão descrita anteriormente) acompanhou 607 crianças e adultos com diagnóstico de epilepsia resistente ao tratamento (5). A dose média de CBD utilizada foi de 25 mg/kg/d. Após 96 semanas de seguimento, 24% dos participantes interrompeu o tratamento, predominantemente por ausência de eficácia (15%) e por eventos adversos (5%). Cerca de metade dos participantes apresentou redução de, pelo menos, metade das crises epiléticas ao longo do tempo. Em contrapartida, 88% dos participantes experimentaram algum evento adverso associado ao tratamento, como diarreia (29%), sonolência (22%) e convulsão (17%). Dentre eles, 33% apresentou evento adverso grave, como convulsão (9%), estado de mal epilético (7%), pneumonia (5%) e vômitos (3%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos eventos convulsivos para casos de síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet, porém indeterminado para a condição clínica da parte autora.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Na ausência de diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut, ou de síndrome de Dravet, não há evidências científicas com qualidade suficiente para embasar eficácia e assegurar segurança do produto canabidiol para controle de epilepsia refratária.

Além disso, a CONITEC foi desfavorável à incorporação do produto pleiteado ao SUS por considerar que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes, apresentando benefício clínico questionável, com aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento. Ademais, em parecer, além da incerteza sobre eficácia e dos eventos adversos, considerou-se resultados da avaliação de custo-efetividade, com RCEI QALY ganho estimado em R\$ 3,6 milhões.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia \[Internet\]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf)
2. [Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults \[Internet\]. UpToDate. 2020 \[citado 10 de janeiro de 2021\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
3. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos. \[Internet\]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_621_Canabidiol_EpilepsiaRefrataria.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_621_Canabidiol_EpilepsiaRefrataria.pdf)

4. [Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2018;78\(17\):1791–804.](#)
5. [Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59\(8\):1540–8.](#)
6. NICE Guideline Updates Team, National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Cannabis-based medicinal products [Internet]. 2019 [citado 12 de maio de 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552187/>
7. Guidance | NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA614]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>
8. Guidance | NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance [TA615]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) do tipo 2. Em decorrência da doença, apresenta atraso no desenvolvimento e epilepsia. Para tratamento, já utilizou os medicamentos carbamazepina e ácido valpróico sem sucesso. No momento vem em uso de clobazam e levetiracetam, porém mantém cerca de 3 crises epiléticas por semana. Neste contexto é pleiteado o tratamento com canabidiol.

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas (1). A crise epilética, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epiléticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epiléticas focais começa em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em convulsões tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência.

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epiléticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (1,2). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento (1). Nos casos de pacientes com transtornos do humor associado, deve ser dada preferência a fármacos antiepiléticos com efeito estabilizador do humor, tais como ácido valproico, lamotrigina e carbamazepina. Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epiléticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (3). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepiléticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos de refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e

a estimulação do nervo vago. Canabidiol não aparece em diretriz nacional e internacional como alternativa terapêutica embasada em evidências [\(1,2\)](#).